



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 110 518** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 471/10, A 61 K 31/475**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 93005013/04, 10.10.1991

(30) Приоритет: 12.10.1990 US 596266

(46) Дата публикации: 10.05.1998

(56) Ссылки: ЕР, заявка, 365324, кл. С 07D471/10, 1990. US, 4927831, (American Home Products), 22.05.90, А 61К 31/47.

(86) Заявка РСТ:  
US 91/07473 (10.10.91)

(71) Заявитель:

Американ Хоум Продактс Корпорейшн (US)

(72) Изобретатель: Майкл Сотирис Маламас[GR]

(73) Патентообладатель:

Американ Хоум Продактс Корпорейшн (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРО[ИЗОХИНОЛИН-4(1Н),3-ПИРРОЛИДИН]-1,2',3,5'[2Н]ТЕТРОНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

(57) Реферат:

Производные спиро (изохинолин-4(1Н), 3-пирролидин)- 1,2', 3,5'(2Н) тетрона, полученные взаимодействием эфиров 1,2,3,4-тетрагидро-1,3-диоксо-4-изохинолинух сусной кислоты с гидразингидратом,

обладают фармацевтическими свойствами, которые позволяют применять их для предотвращения или лечения осложнений, связанных с сахарным диабетом. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 110 518 C 1

RU 2 110 518 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 110 518** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 471/10, A 61 K 31/475**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93005013/04, 10.10.1991

(30) Priority: 12.10.1990 US 596266

(46) Date of publication: 10.05.1998

(86) PCT application:  
US 91/07473 (10.10.91)

(71) Applicant:  
**Amerikan Khoum Produkts Korporejshn (US)**

(72) Inventor: **Majkl Sotirios Malamas[GR]**

(73) Proprietor:  
**Amerikan Khoum Produkts Korporejshn (US)**

(54) DERIVATIVES OF SPIRO-[ISOQUINOLINE-4-(1H)-3-PYRROLIDINE]-1,2',3,5'-(2H)-TETR- -ONE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION USED FOR PREVENTION OR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS-RELATED COMPLICATIONS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:  
product: derivatives of  
spiro-[isoquinoline-4-(1H)-3-pyrrolidine]-1,2  
'3,5'-(2H)-tetr- -one synthesized by  
interaction of  
1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinoline

acetic acid esters with hydrazine hydrate.  
Synthesized compounds show pharmaceutical  
properties that can be used for prevention  
or treatment of diabetes mellitus-related  
complications. EFFECT: improved method of  
synthesis, enhanced effectiveness of  
compounds. 9 cl, 1 tbl

RU 2 110 518 C1

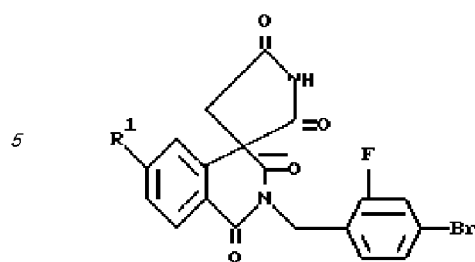
RU 2 110 518 C1

Изобретение описывает 1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H)3'-пирролидин] - 1,2', 3,5'(2H)-тетроны и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, способы их приготовления, способы их использования и фармацевтические препараты из этих соединений. Данные соединения обладают фармацевтическими свойствами, которые позволяют применять их для предотвращения или лечения осложнений, связанных с сахарным диабетом.

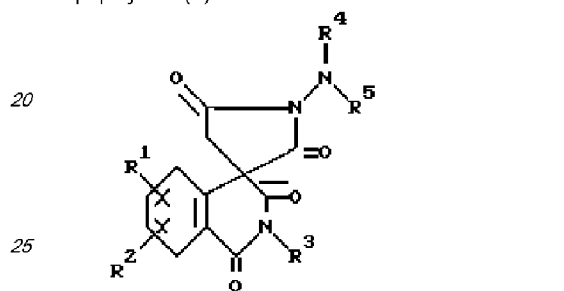
Использование инсулина и/или гипогликемических агентов для перорального применения при лечении сахарного диабета позволило продлить жизнь многим пациентам, страдающим от этого заболевания. Однако применение этих препаратов не оказывают заметного влияния на развитие осложнений, вызываемых диабетом, таких, как невропатия, нефропатия, ретинопатия, катаракты и сосудистые заболевания, которые сопровождают основное заболевание - сахарный диабет. Не вызывает сомнений, что в основе генеза этих осложнений лежит хроническая гипергликемия и что полная нормализация содержания глюкозы в крови предотвратит если не все, то по крайней мере большинство из этих осложнений. Однако по ряду причин с помощью терапевтических методов, применяемых в настоящее время, не удается добиться постоянной нормализации содержания глюкозы в крови.

Осложнения хронического характера в результате сахарного диабета развиваются в тех тканях, где поглощение глюкозы зависит от инсулина. В этих тканях, в числе которых хрусталик, сетчатка, почки и периферическая нервная система, систематическая гипергликемия в результате диабета быстро приводит к повышению концентраций глюкозы в тканях. Во всех этих тканях такой избыток глюкозы подвергается метаболизму путем сорбита. Вызванный диабетом интенсивный поток глюкозы, идущий этим путем, вызывает каскад биохимических изменений, которые медленно прогрессируют, приводя к клеточным дисфункциям и структурным нарушениям. Альдозоредуктаза, ключевой фермент в метаболизме путем сорбита, восстанавливает глюкозу до сорбита за счет кофактора НАДФ. У животных, использованных для моделирования диабета, соединения, ингибирующие альдозоредуктазу, предотвращали биохимические, функциональные и морфологические изменения, вызываемые гипергликемией. Ранние работы Дж.Х. Киношита и его коллег показали роль альдозоредуктазы в этиологии диабетических катаракт. Исследования, проведенные в последнее время дали неоспоримые доказательства того, что альдозоредуктаза играет также значительную роль в развитии диабетической нефропатии, ретинопатии и невропатии (см. МакКалей и др., *g. Diab. Comp.*, 2, 16, 1989; Робинсон и др., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30, 2285, 1989; Хотвест и Инсеппа, *Diabetes*, 36, 500, 1987).

Наиболее близким прототипом является Патент США N 4 927831 на имя Маламас, выданный 22 марта 1991 г., в котором описаны спироизохинолин-пирролидин-тетроны формулы



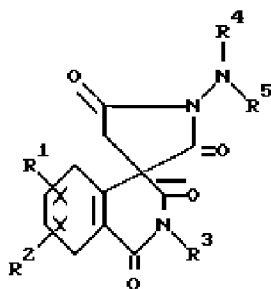
(R<sup>1</sup>-водород или фтор) полезные в качестве ингибиторов альдозоредуктазы для лечения осложнений в результате диабета и галактоземии. 1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]- 1,2',3,5'(2H)-тетроны по настоящему изобретению выражаются формулой (1):



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой водород, алкильную группу с 1-6 атомами углерода, галоген, низшую алкоксильную группу с 1-6 атомами углерода, трифторметильную группу, нитрогруппу, арильную или арил(низший алкил)оксильную группу, где арил содержит от 6 до 10 атомов углерода, а низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода; R<sup>3</sup>-низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, арильная, арил(низший алкил) - или дигалоген-замещенный арил(низший алкил)-группа, где арил содержит от 6 до 10 атомов углерода, а низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода; R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой, независимо, водород, алкильную группу с 1-6 атомами углерода, арильную группу или арил(низший алкил)-группу, где арил содержит 6 - 10 атомов углерода, а низший алкил содержит 1-6 атомов углерода, аланоил с 2-5 атомами углерода, карбоалкоксильную, алкилсульфоксильную, арилсульфоксильную, алкилсульфонильную, трифторметилсульфонильную, арилсульфонильную группу, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> соединены в гетероциклическое кольцо с 5-7 кольцевыми атомами, включая атом азота, к которому они присоединены, а также фармацевтически приемлемые соли этих соединений, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> - водород, алкильная или арильная группы.

Более предпочтительная группа соединений по настоящему изобретению включает соединения формулы (1)

60



где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой водород или галоген, R<sup>2</sup> - дигалоген-замещенный бензил, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой водород, ацил, карбоксильную или трифторметансульфонильную группу.

Наиболее предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются следующие:

1'-амино-2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]спиро[изохинолин-4(1H), 3'пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон;  
1'-амино-2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-6-фторспиро [изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон;  
сложный диметилловый эфир N-[2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксо-спиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1'-ил]иминодиугольной кислоты;

N-[2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксо-спиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1'-ил]ацетамид;

N-[2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксо-спиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1'-ил]-1,1,1-трифторметансульфонамид.

Все соединения формулы (1) имеют по меньшей мере один асимметрический атом углерода, а именно спиро-атом углерода в положении 3' пирролидинового кольца. Поэтому соединения формулы (1) существуют (и могут быть выделены) в двух или более стереоизомерных формах. Настоящее изобретение включает соединения формулы (1) в рацемической форме или в любой другой оптически активной форме.

1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетроны могут быть получены с помощью описанного ниже способа.

Настоящее изобретение дает также способ предотвращения или ослабления осложнений в результате сахарного диабета у млекопитающих путем назначения указанному млекопитающему соединений формулы (1) в профилактических или облегчающих осложнения количествах. Такие осложнения включают невропатию, нефропатию, ретинопатию, кератопатию, диабетический увеит, катаракты и ограниченную подвижность суставов.

Соединения формулы (1), смешанные с фармацевтически приемлемым носителем, образуют фармацевтическую композицию, которая может быть применима в соответствии с вышеуказанным способом применения.

1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетроны по настоящему изобретению можно назначать

млекопитающим, например, человеку, скоту, или кроликам либо в чистом виде, либо в виде лекарственных форм, т.е. капсул или таблеток, в смеси с фармакологически приемлемыми наполнителями.

Соединения по настоящему изобретению можно назначать для перорального приема. Однако способ применения активных ингредиентов по настоящему изобретению не ограничивается тем или иным способом введения. Например, эти соединения можно вводить непосредственно в глаз в виде капель, содержащих эти соединения в стерильном офтальмологическом растворе с буферной добавкой, предпочтительно с pH 7,2-7,6. Эти соединения могут быть назначены для перорального приема в твердом виде; в этом случае эти соединения смешивают с такими наполнителями, как крахмал, лактоза, некоторые виды глины и т.п. Эти соединения можно также назначать для перорального приема в виде растворов или же вводить их парентерально. Для парентерального введения эти соединения можно использовать в виде стерильного раствора, предпочтительно с pH 7,2-7,6, содержащего фармацевтически приемлемый буфер.

#### Дозировка

1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1,2',3,5'-(2R)-тетронов будет зависеть от способа введения или приема и от выбора конкретного соединения. Кроме того, дозировка будет зависеть также от состояния конкретного пациента. Обычно курс лечения начинают с небольших дозировок, которые ниже оптимальной дозы соединения. Затем дозировку постепенно увеличивают до достижения эффективности препарата. В целом соединения по настоящему изобретению желателно назначать в таких концентрациях, которые позволяют достигать эффективных результатов, не вызывая вредных или нежелательных побочных действий. Для местного применения используют глазные капли, представляющие собой 0,05-1,0%-ный раствор. Частота закапываний может быть различной - от одной капли один раз в два или три дня до одной капли в день. Для перорального или парентерального применения предпочтительно использовать дозы от около 1,0 мг до 10,0 мг на килограмм веса тела в день, хотя эти дозы могут быть различными. Тем не менее, дозировки в пределах от около 1,0 мг до около 10,0 мг на килограмм веса тела в день дают наиболее удовлетворительные результаты.

Лекарственные формы, такие, как капсулы, таблетки, пилюли и т.п. могут содержать от около 5,0 мг до около 25,0 мг активных ингредиентов по настоящему изобретению в комбинации с фармацевтическим носителем. Так, для перорального применения используют капсулы, которые могут содержать от около 5,0 мг до около 25,0 мг активных ингредиентов по изобретению в комбинации с фармацевтическим разбавителем, или без него. Таблетки (вспенивающиеся или невспенивающиеся) могут содержать от около 5,0 до 25,0 мг активных ингредиентов по изобретению вместе с обычными фармацевтическими носителями. Таким образом таблетки, которые могут иметь оболочку и которые могут быть

вспенивающимися или не вспенивающимися, можно приготовить одним из известных способов. Инертные разбавители или носители, например, карбонат магния или лактоза, могут использоваться вместе с обычными диспергирующими агентами, например, стеаратом магния,

1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин] - 1,2', 3,5'(2H)-тетроны могут также применяться в сочетании с инсулином или гипогликемическими агентами для перорального применения, для достижения благоприятного эффекта при лечении сахарного диабета. В данном случае, подходящими препаратами являются промышленнодоступные инсулиновые препараты, или оральные гипогликемические агенты, примерами которых являются пропамид, толзамид, толбутамид и фенформин. Соединения по настоящему изобретению могут назначаться последовательно или одновременно с инсулином или гипогликемическими агентами для перорального применения. Подходящие способы введения композиции и дозы инсулиновых препаратов или гипогликемических агентов для перорального применения описаны в учебниках по медицине, например, Physicians Desk Reference, 42-е издание, "Медикал Икономикс Компани", Ораделл, Нью-Джерси, США, 1988.

Использование соединений по настоящему изобретению для предотвращения, снижения и смягчения диабетических осложнений могут быть продемонстрированы в экспериментах на галактоземических крысах, (см. Дворник и др. "Science", 182, 1146(1973)). Примеры таких экспериментов приведены ниже после некоторых общих замечаний, относящихся ко всем этим примерам:

(а) Используют четыре или более групп по шесть крыс мужского пола весом 50 - 70 г породы "Спрейг-Дули". Первую контрольную группу кормят смесью лабораторного корма (Лабораторный корм для грызунов, "Пурина") и глюкозы в концентрации 20% (процентное отношение массы). Галактоземическую группу, не подвергаемую лечению, кормят аналогичным кормом, в котором глюкозу заменяют галактозой. Третью группу кормят смесью, состоящей из определенного количества испытуемого соединения и корма, содержащего галактозу. В корме для группы, подвергаемой лечению, концентрация галактозы была равна концентрации галактозы в корме для группы, не подвергаемой лечению.

(б) Через четыре дня животных умерщвляют. Нерв хрусталика и седалищный нерв удаляют, взвешивают и хранят в замороженном виде для определения количества полиола.

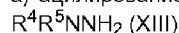
(в) Определение количества полиола проводят с помощью измененной процедуры М. Крамла и Л. Козинса, "Clin. Biochem.", 2, 373, (1969). Изменения заключаются в замене двух реагентов: (а) промыочная смесь представляла собой 5% (м/о) водный раствор трихлоруксусной кислоты и (б) основной раствор приготавливали путем растворения 25 мг дульцита в 100 мл водного раствора трихлоруксусной кислоты. (Примечание: чтобы определить, какое количество полиола накоплено в тканях, в каждом эксперименте

среднее количество полиола, обнаруженное в тканях крыс, которых кормят кормом, содержащим глюкозу, вычитали из количества полиола, обнаруженного в тканях каждой крысы из числа тех, которых кормят кормом, содержащим галактозу). Способность соединений формулы (I) ингибировать альдозогалактозу устанавливают также с помощью теста in vitro, аналогичного тесту, описанному С.Хейманом и Дж.Х. Киношита, J. Biol. Chem. 240, 877 (1965). В процедуру С.Хемана и Дж. Киношита внесли изменение, которое состоит в том, что при подготовке фермента из бычьего хрусталика на последнем этапе не проводили хроматографию.

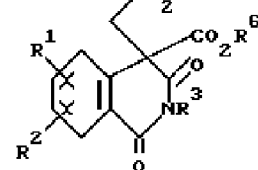
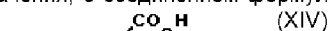
Результаты, приведенные в таблице показывают, что 1'-аминоспиро[изохинолин-4-(1H), 3'-пирролидин] - 1,2',3,5'(2H)-тетроны по настоящему изобретению обладают свойством проявлять активность in vivo и снижать аккумуляцию дульцита в нерве хрусталика, в седалищном нерве и диафрагме крыс, которых кормили галактозой. Цифры под буквами L, N и D показывают процентное увеличение аккумуляции дульцита в тканях нерва хрусталика, седалищного нерва и диафрагмы, соответственно, у крыс, подвергаемых лечению по сравнению с крысами, которых не подвергают лечению.

Настоящее изобретение дает также способы приготовления соединений формулы (I) или их солей. В частности, соединения формулы (I) можно приготовить одним из следующих способов:

а) ацилированием соединения формулы:

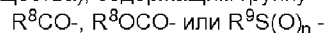


где  $R^4$  и  $R^5$  имеют вышеуказанные значения, с соединением формулы



или активированной формой этого соединения, где  $CO_2R^6$  несет функцию сложного эфира, например алкилового эфира, такого, как метиловый эфир, а  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения, до получения соответствующего соединения формулы (I), а при желании, до выделения соли этого соединения (там, где это возможно);

б) ацилированием соединения формулы (I), где один из радикалов  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой водород, а второй выбирают из группы, включающей водород, низший алкил, арил или арил (низший алкил) - с ацетилирующим веществом (включая сульфорирующие и сульфилирующие вещества), содержащим группу



где  $R^8$  - алкил, а  $R^9$  алкил или арил, и если  $n = 1$ , то  $R^9$  также представляет собой трифторметил, до получения соответствующего соединения формулы (I), где  $R^4$  - водород, алкил, арил или арил(низший алкокси), а  $R^5$  - алканойл,

карбоалкокси, алкилсульфокси, арилсульфокси, алкилсульфонил, арилсульфонил или трифторметилсульфонил, или  $R^4$  и  $R^5$  оба представляют собой алкоксикарбонил, алканоил, алкилсульфокси, арилсульфокси, алкилсульфонил, арилсульфонил или трифторметилсульфонил.

В способе а) ацилирование можно проводить с использованием карбоновой кислоты формулы XIV и связующего вещества, такого, как карбодиимид, например, дициклогексилкарбодиимид. В другом случае группа карбоновой кислоты может находиться в активированной форме, например, галогенангидрида, такого как хлорид или бромид, или ангидрида, такого как смешанный ангидрид. Способы получения соединений формулы (III) описаны в Публикации N GB 2224734 и Европатенте N 365324.

В способе б) в качестве примеров ацитилирующих веществ, а также галогенангидридов и ангидридов, можно указать, например, соединения формул  $R^8CO_{гал.}$ ,  $(R^8CO)_2O$ ,  $R^9S(O)_n$  гал.,  $(R^9SO_2)_2O$  и галогенформиаты, такие как  $ClCOOR^8$ .

Можно проводить многократное ацилирование с применением стехиометрически-избыточного количества ацилирующего вещества и более жестких условий ацилирования.

Предпочтительные пути получения соединений по изобретению показаны в описанном ниже способе.

Способ:

1'-аминоспиро[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1,2',3,5'-(2H)-тетроны по настоящему изобретению получают с помощью реакцией, проводимых по схеме, приведенной в конце текста, где  $R^1$  - галоген или водород, а  $R^3$  - двузамещенный аралкил

Стадия а) Проводят реакцию либо 2-бромбензойной кислоты, либо 2-хлорбензойной кислоты формулы (III), где  $R^1$  имеет вышеуказанные значения, с диметилмалонатом и  $NaN$  в присутствии каталитического количества  $CuBr$  до получения диметилового эфира пропандионной кислоты формулы (IV), где  $R^1$  имеет вышеуказанные значения.

2-бромбензойная или 2-хлорбензойная кислота формулы (III), требуемые по настоящему изобретению, выпускаются промышленностью или могут быть приготовлены известными способами.

Стадия б) Диметиловый эфир пропандионной кислоты формулы (IV) можно взаимодействовать с тионилхлоридом с обратным холодильником до получения хлорида соответствующей кислоты, который после обработки  $Et_3N$  в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного воздействия на реакцию, например, в тетрагидрофуране, может дать соединение формулы (V), где  $R^1$  имеет вышеуказанное значение.

Стадия с) Проводят реакцию соединения формулы (V), где  $R^1$  имеет вышеуказанное значение, с  $R^3-NH_2$  в присутствии  $Et_3N$  в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного действия на реакцию, например, в N,N-диметилформамиде до получения соединения формулы (VI), где

$R^1$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения.

Стадия d) Проводят реакцию соединения формулы (VI), где  $R^1$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения, с неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного действия на реакцию, например, в N,N-диметилформамиде после чего добавляют трет-бутилбромацетат до получения соединения формулы (VII), где  $R^1$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения.

Стадия е) Можно провести реакцию соединения формулы (VII), где  $R^1$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения, с органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в обычном растворителе, не оказывающем отрицательного действия на реакцию, например, в хлористом метиле, до получения соединения формулы (VIII), где  $R^1$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения.

Стадия f) Можно провести реакцию соединения формулы (VIII), где  $^1JMP$  DMCO -  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  3,68 [с, 6H,  $(-CO_2Me)_2$ ], 5,79 [с, 1H, Ar-CH( $CO_2Me$ )], 7,12 (дд, J = 10,06 Гц, 2,61 Гц, 1H, Ar-H), 7,33 (дт, J = 8,48 Гц, 2,64 Гц, 1H, Ar-H), 8,03(дд, 8,77, Гц, 6,17 Гц, 1H, Ar - H).

ИКС (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3400-2700 ( $CO_2H$ ), 1730(CO), 1680(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 270 ( $M^+$ ), 238 ( $M^+ -CH_3OH$ ), 210 ( $M^+ -CH_3OH$ ,  $-CO$ ), 151( $M^+ -CH_3OH$ ,  $-CO$ ,  $-CO_2CH_3$ ).

Вычислено, %: C 53,34; H 4,10.

Найдено, %: C 53,36; H 3,93.

Температура плавления: 121,5-123,0 °C.

Диметиловый эфир

(2-карбокси-6-хлорфенил)пропандионной кислоты  $^1JMP$  DMCO -  $d_6$ , 200 МГц):  $\delta$  3,69 [с, 6H,  $(-CO_2Me)_2$ ], 5,78 [с, 1H, Ar-CH( $CO_2Me$ )], 7,38 (д, J = 1,8 Гц, 1H, Ar-H), 7,58 (дд, J = 7,8 Гц, 1,8 Гц, 1H, Ar-H), 7,96 (д, J=8,2, Гц, 1H, Ar - H), 13,5 (шир.с. 1H,  $-CO_2H$ )

ИКС (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3200-2700 ( $CO_2H$ ), 1760(CO), 1740(CO), 1690(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 286 ( $20M^+$ ), 254 ( $64M^+ -CH_3OH$ ), 222 ( $60M^+ -2 \times CH_3OH$ )

Вычислено, %: C 50,28; H 3,87.

Найдено, %: C 50,40; H 3,87.

Температура плавления: 125-127 °C.

Диметиловый эфир

(2-карбокси-6-бромфенил)пропандионной кислоты  $^1JMP$  DMCO -  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  3,68 [с, 6H,  $(-CO_2CH_3)_2$ ], 5,74 [с, 1H, Ar-CH-], 7,5 (д, J= 2,02 Гц, 1H, Ar-H), 7,70 (дд, J = 8,4 Гц, 1,98 Гц, 1H, Ar-H), 7,87 (д, J = 8,41 Гц, 1H, Ar-H)

ИКС (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3400-2300( $CO_2H$ ), 1745(CO), 1720(CO), 1695(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 330( $M^+$ ) 298( $M^+ -CH_3OH$ )

Вычислено, %: C 43,53; H 3,35.

Найдено, %: C 43,56; H 3,23.

Температура плавления: 127-128 °C.

Стадия б) Метиловый эфир

3-метокси-1-оксо-1H-2-бензопиран-4-карбоновой кислоты.

Смесь диметилового эфира (2-карбоксифенил)пропандионной кислоты (10,0 г, 39,68 ммоль) и  $SOCl_2$  (100 г)

нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляют под вакуумом, а сырой продукт (хлорид кислоты) растворяют в тетрагидрофуране (200 мл). Добавляют триэтиламин (27,64 мл, 198,4 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Суспензию желтоватого цвета выливают в HCl (1Н, 1000 мл), экстрагируют EtOAc, а органические экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания и кристаллизации из ацетона/эфира/гексана (после охлаждения до -20°C) получают твердое вещество белого цвета (87,6 г, 94,4%, температура плавления 129-130°C).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,82 (с, 3H, -CH<sub>2</sub>Me), 4,03 (с, 3H, -OMe), 7,42 (т, J = 7,26 Гц, 1H, Ar-H), 7,8 (т, J = 8,2 Гц, 1H, Ar-H), 7,9 (д, J = 8,3 Гц, 1H, Ar-H), 8,1 (д, J = 7,26 Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 1740(CO), 1685(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 234 (15M<sup>+</sup>), 206 (38,5M<sup>+</sup>-CO), 203(12, M<sup>+</sup>-OMe)

Вычислено, %: C 61,59; H 4,30.

Найдено, %: C 61,82; H 4,29.

Нижеследующие соединения приготавливают практически так же, как в примере 1 стадии b):

Метиленовый эфир

6-фтор-3-метокси-1-оксо-1H-2-бензопиран-4-карбоновой кислоты.

R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения, с связующим веществом, таким как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиими д (ДКК)/1-гидроксibenзотиазол (ГОБТ) в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного действия на реакцию, например, в N,N-диметилформамиде, а затем добавляют гидразин и Et<sub>3</sub>N до получения соединения формулы (IX), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения.

Стадия g) Можно провести реакцию соединения формулы (IX), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения, с метилхлороформиатом в присутствии Et<sub>3</sub>N в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного действия на реакцию, например, в тетрагидрофуране, до получения соединения формулы (X), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения.

Стадия h) Соединение формулы (IX), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения, можно взаимодействовать с уксусным ангидридом при 70°C до получения соединения формулы (XI), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения.

Стадия i) Можно провести реакцию соединения формулы (IX), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения, с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии Et<sub>3</sub>N в обычном растворителе, который не оказывает отрицательного действия на реакцию, например, в хлористом метиле, до получения соединения формулы (XII), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1.

1'-амино-2-[(4-бромо-2-фтормений)метил]с пирро[изохинолин-4-(1H),3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон.

Стадия a) Диметиловый эфир

(2-карбокисфенил)пропандионной кислоты.

В энергичную перемешиваемую суспензию (0°C) 2-бромбензойной кислоты (30,0 г, 149,32 ммоль), бромида меди (2,14 г, 14,98 ммоль), и диметилового эфира малоновой кислоты (300 мл) добавляют NaH (80%, в минеральном масле, 10,75 г, 358,37 ммоль) в течение 30 мин, при этом поток сухого N<sub>2</sub> пропускают над смесью. После того, как добавление NaH завершилось, смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре, и еще в течение 30 мин при 70°C (температура наружной масляной бани). В это время суспензия превращается в твердую массу, которую растворяют в H<sub>2</sub>O (1000 мл). Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 500 мл) и подкисляют 2 н. HCl. Смесью экстрагируют Et OAc и высушивают над MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания получают совершенно белое твердое вещество, которое перекристаллизуют из Et<sub>2</sub>O/гексана (после охлаждения до 20 °C) до получения твердого вещества белого цвета (34,2 г, 90,9%, температура плавления 119 - 120 °C)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,67 (с, 6H, -CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5,72 [с, 1H, -CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 7,3 (д, J = 7,76 Гц, 1H, Ar-H), 7,045 (дт, J = 7,66 Гц, 1,12 Гц, 1H, Ar-H), 7,6 (дт, J = 7,66 Гц, 1,45 Гц, 1H, Ar-H), 7,94 (дд, J = 7,8 Гц, 1,33 Гц, 1H, Ar-H), 13,2 (с, 1H-CO<sub>2</sub>H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 3300-2700(CO<sub>2</sub>H), 1750(CO), 1730(CO), 1680 (CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 252(M<sup>+</sup>), 220(M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH), 188(M<sup>+</sup> - 2 x CH<sub>3</sub>OH)

Вычислено, %: C 57,14; H 4,80.

Найдено, %: C 57,05; H 4,78.

Нижеследующие соединения приготавливают практически тем же способом, как в примере 1 стадии a):

диметиловый эфир

(2-карбокис-6-фторфенил)пропандионной кислоты

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,81 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,06 (с, 3H, -OCH<sub>3</sub>-), 7,27 (дт, J = 8,3 Гц, 1H, Ar-H), 7,8 (дд, J = 11,83 Гц, 2,49 Гц, 1H, Ar-H), 8,16 (дд, J = 8,92 Гц, 6,2 Гц, 1H, Ar - H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 1750 (CO), 1685 (CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 252 (24,M<sup>+</sup>), 224 (54,M<sup>+</sup>-CO).

Вычислено, %: C 57,15; H 3,60.

Найдено, %: C 57,19; H 3,57.

Температуры плавления: 142-143 °C.

Метилловый эфир

6-хлор-3-метокси-1-оксо-1H-2-бензопиран-4-карбоновой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,81 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,05 [с, 3H, OCH<sub>3</sub>], 7,44 (дд, J = 8,56 Гц, 1,99 Гц, 1H, Ar-H), 8,06 (м, 2H, Ar-H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 1750(CO), 1690(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 268 (34,M<sup>+</sup>), 240 (86,M<sup>+</sup>-CO)

Вычислено, %: C 53,65; H 3,38.

Найдено, %: C 53,59; H 3,35.

Температуры плавления: 194-195 °C.

Метилловый эфир

6-бромо-3-метокси-1-оксо-1H-2-бензопиран-4-карбоновой кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO -  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  3,81 (с, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4,05 (с, 3H,  $-\text{OCH}_2$ ), 7,6 (дд,  $J = 8,38$  Гц, 1,77 Гц, 1H, Ar-H), 8,0 (д,  $J = 8,39$  Гц, 1H, Ar-H), 8,23 (д,  $J = 1,95$  Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740(CO), 1680(CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 312(17M<sup>+</sup>), 284(45, M<sup>+</sup>-CO)

Вычислено, %: C 46,03; H 2,90.

Найдено, %: C 46,12; H 2,62.

Температура плавления 200 - 201 °C.

Стадия с): метиловый эфир

2-[(4-бromo-2-фтормeтил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,3-диоксо-4-изохинолин-карбоновой кислоты.

В раствор метилового эфира 3-метокси-1-оксо-1H-2-бензопиран-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 21,37 ммоль) в N, N-диметиоформамиде (100 мл) добавляют 4-бром-2-фторбензиламин (4,36 г, 21,37 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (5,96 мл, 42,74 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °C в течение 30 мин, выливают в H<sub>2</sub>O (1500 мл), подкисляют HCl(2H) и экстрагируют Et OAc. Органические экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания и кристаллизации из ацетона/гексана (после охлаждения до -20 °C) получают твердое вещество белого цвета (7,6 г, 87,7%. температура плавления 149 - 150 °C).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO -  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  [3,67 (с, 4,0 (с), 3H,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ , таутомерный], [5,06 (кв),  $J = 15,4$  Гц, 5,30 (с), 2H,  $-\text{NCH}_2$ , таутомерный], 5,4 (с), 1H,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$ , таутомерный], 7,07-8,43 (м, 7H, Ar-H, таутомерный).

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670(CO), 1605(CO).

Масс-спектрометрия (FAB): 406(80, M<sup>+</sup>+H), 374(40, M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>)

Вычислено, %: 53,22; H 3,23; N 3,45.

Найдено, %: C 53,19; H 2,98; N 3,40.

Нижеследующие соединения

приготавливают практически так же, как в примере 1, этап в).

Метиловый эфир

2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро

-1,3-диоксо-4-изохинолинкарбоновой кислоты

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO -  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  3,98 (с, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5,27 (с, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 7,08 (т,  $J = 7,95$  Гц, 2H, Ar-H), 7,2 (м, 1H, Ar-H), 7,34 (м, 2H, Ar-H, -OH), 7,54 (м, 1H, Ar-H), 8,1-8,26 (м, 2H, Ar-H).

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680(CO), 1660(CO), 1610(CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 423(M<sup>+</sup>), 391(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH).

Вычислено, %: C 50,97; H 2,85; N 3,30.

Найдено, %: C 50,86; H 2,86; N 3,33.

Температура плавления 157-158 °C.

Метиловый эфир

6-хлоро-1,2,3,4-тетрагидро-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинкарбоновой кислоты

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 200 МГц):  $\delta$  [3,23 (с), 3,44 (с), таутомерный, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ], [3,71 (с), 4,03 (с), таутомерный, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ], 7,3-8,4 (таутомерный, Ar-H, -OH, 4H)

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440(OH), 1680(CO), 1600(CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 267(M<sup>+</sup>-OMe),

235 (M<sup>+</sup>-OMe)

Вычислено, %: C 53,85; H 3,77; N 5,23.

Найдено, %: C 53,66; H 3,63; N 5,14.

Температура плавления 166-167 °C.

Метиловый эфир

6-бromo-1,2,3,4-тетрагидро-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинкарбоновой кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO - $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  [3,2 (с), 3,42 (с), 3H, таутомерный,  $-\text{NCH}_3$ ], [3,7 (с), 4,01 (с), 3H, таутомерный,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ], [5,33 (с), 1H, таутомерный, Ar-CH-], [7,5 (дд), 7,8 (дд), таутомерный, 1H, Ar-H, 8,0 (д), 8,08 (д), таутомерный, 1H, Ar-H], [8,51 (д), 7,63 (д), таутомерный, 1H, Ar-H)

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 (CO), 605 (CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 311(M<sup>+</sup>)

Вычислено, %: C 46,18; H 3,23; N 4,49.

Найдено, %: C 45,83; H 2,77; N 4,38.

Температура плавления 190-191 °C.

Стадия d) 1,1-диметилэтиловый эфир

2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]

-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-1,3-диоксо-4-изохинолин-уксусной кислоты.

В суспензию метилового эфира 2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,3-диоксо-4-изохинолинкарбоновой

кислоты (4,79 г, 11,58 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,19 г, 23,16 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) добавляют трет-бутил-бромацетат (2,81 мл, 17,37 ммоль). После перемешивания при 75 °C в течение 1 ч смесь выливают в H<sub>2</sub>O, экстрагируют EtOAc и высушивают над

MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания и очистки с применением быстрой хроматографии (гексан/EtOAc 4/1) получают прозрачное масло (5,69 г, 94,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  1,04 (с, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,53 (с, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,60 [дд,  $J = 17,7$  Гц, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ], 5,14 (с, 2H, [NCH 7,17 (т.,  $J = 8,25$  Гц, 1H, Ar-H), 7,36 (дд,  $J = 8,36$  Гц, 1,75 Гц Ar-H), 7,6 (м, 3H, Ar-H), 7,77 (дт.,  $J = 7,2$  Гц, 1,27 Гц, 1H, Ar-H), 8,19 (дд,  $J = 8,25$  Гц, 1,54 Гц, 1H, Ar-H)

ИКС (CHCl<sub>3</sub>,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720(CO), 1675(CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 520(M + H)<sup>+</sup>, 464 M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Нижеследующие соединения приготавливают практически тем же способом, что в примере 1, стадия d):

1,1-диметилэтиловый эфир

2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]

-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-1,3-диоксо-4-изохинолин-уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO -  $d_6$ , 200 МГц):  $\delta$  1,10 (с, 9H,  $-\text{CMe}_3$ ), 3,55 (с, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,62 (д,  $J = 17,5$  Гц, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CMe}_3$ ), 3,75 (д,  $J = 17,5$  Гц, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CMe}_3$ ), 5,15 (с, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 7,15 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H, Ar-H), 7,35 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H, Ar-H), 7,45-7,70 (м, 3H, Ar-H), 8,38 (дд,  $J = 8,16$  Гц, 5,70 Гц, 1H, Ar-H)>

ИКС (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1750(CO), 1720(CO), 1675(CO)

Масс-спектрометрия (m/e): 538(M + H)<sup>+</sup>, 481(M<sup>+</sup> + H-CMe<sub>3</sub>)

Вычислено, %: C 53,55; H 4,12; N 2,60.

Найдено, %: C 53,49; H 4,00; N 2,63.

1,1-диметилэтиловый эфир

6-хлоро-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинуксусной



кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 200 МГц): δ 1,06 (с, 9H, -CO<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 3,3 (с, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 3,6 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,67 (кв, J = 17,5 Гц, 2H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 7,68 (дд, J = 9,0 Гц, 1,6 Гц, 1H, Ar-H), 7,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H, Ar-H), 8,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 1740(CO), 1720(CO), 1680(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 381 (M<sup>+</sup>).

Вычислено, %: C 56,82; H 5,28; N 3,67.

Найдено, %: C 57,00; H 5,41; N 3,66.

Температура плавления 135-136 °C.

1,1-диметилэтиловый эфир

6-бромо-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинукусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 200 МГц): δ 1,05 (с, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,28 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,59 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,58 (д, J = 17,03 Гц, 1H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), 3,67 (д, J = 17,03 Гц, 1H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), 7,81 (дд, J = 8,4 Гц, 1,85 Гц, 1H, Ar-H), 7,88 (д, J = 1,81 Гц, 1H, Ar-H), 8,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 1740(CO), 1710(CO), 1670(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 425(M<sup>+</sup>), 370(M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>), 352 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O).

Вычислено, %: C 50,72; H 4,73; N 3,29.

Найдено, %: C 50,47; H 4,68; N 3,12.

Температура плавления 152-153 °C.

Стадия е).

2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]

-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-1,3-диоксо-4-изохинолинукусная кислота.

Смесь 1,1-диметилэтилового эфира 2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарборнил)-1,3-диоксо-4-изохинолинукусной кислоты (5,19 г, 9,81 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие компоненты удаляют под вакуумом, а остаток очищают мгновенной хроматографией на силикагеле, промытом кислотой (5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в MeOH), до получения белого твердого вещества (4,12 г, 90,5%, температура плавления 139-140 °C).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,54 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,64 (кв, J = 17,67 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5,12 (кв, J = 15,34 Гц, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 7,14 (т, J = 8,22 Гц, 1H, Ar-H), 7,3 (д, J = \*,3 Гц, 1H, Ar-H), 7,5-7,6 (м, 3H, Ar-H), 7,76 (д, J = 7,4 Гц, 1H, Ar-H), 8,16 (д, J = 7,8 Гц, 1H, Ar-H), 12,35 (с, 1H, -CO<sub>2</sub>H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 3280(OH), 3200-2700(CO<sub>2</sub>H), 1750(CO), 1675(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 463(M<sup>+</sup>), 445(M<sup>+</sup> - H, -OH).

Вычислено, %: C 51,28; H 3,30; N 2,99.

Найдено, %: C 51,26; H 3,48; N 2,95.

Нижеследующее соединение получают практически тем же способом, как в примере 1, стадия е):

2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-1,3-диоксо-4-изохинолинукусная кислота.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,56 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,6 (д, J = 17,9 Гц, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H),

3,8 (д, J = 17,9 Гц, 1H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5,1 (дд, J = 15,5 Гц, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 7,12 (с, J = 8,23 Гц, 1H, Ar-H), 7,31 (дд, J = 8,28 Гц, 1,68 Гц, 1H, Ar-H); 7,45 (дт, J = 8,56 Гц, 2,5 Гц, 1H, Ar-H), 7,54 (дд, J = 9,77 Гц, 1,89 Гц, 1H, Ar-H), 7,64 (дд, J = 9,61 Гц, 2,46 Гц, 1H, Ar-H), 8,23 (дд, J = 8,79 Гц, 5,81 Гц, 1H, Ar-H), 12,67 (шир.с. 1H, -CO<sub>2</sub>H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 3400-2700(CO<sub>2</sub>H), 1745(CO), 1710(CO), 1670(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 481(M<sup>+</sup>), 405(M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>OH).

Вычислено, %: C 49,81; H 2,93; N 2,90.

Найдено, %: C 49,94; H 3,03; N 2,84.

Температура плавления 132 - 133,5 °C.

6-хлоро-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинукусная кислота.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 200 МГц): δ 3,27 (с, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,59 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,64 (кв, J = 17,5 Гц, 2H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 7,65 (дд, J = 8,6 Гц, 2,0 Гц, 1H, Ar-H), 7,78 (д, J = 2,0 Гц, 1H, Ar-H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 3440(CO), 3200 - 2700(CO<sub>2</sub>H), 1750(CO), 1710(CO), 1675(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 325(M<sup>+</sup>).

Вычислено, %: C 51,63; H 3,71; N 4,30.

Найдено, %: C 51,73; H 2,70; N 4,28.

Температура плавления 195 - 196 °C.

6-бромо-1,2,3,4-тетрагидро-4-(метоксикарбонил)-2-метил-1,3-диоксо-4-изохинолинукусная кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO - d<sub>6</sub>, 200 МГц): δ 3,26 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,53 (д, J = 17,2 Гц, 1H, -CH<sub>2</sub>H), 3,58 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,74 (д, J = 17,2 Гц, 1H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 7,77 (дд, J = 8,2 Гц, 2,2 Гц, 1H, Ar-H), 7,87 (д, J = 2,2 Гц, 1H, Ar-H), 8,0 (д, J = 8,2 Гц, 1H, Ar-H), 12,64 (с, 1H, -CO<sub>2</sub>H).

ИКС (KBr, см<sup>-1</sup>): 3450-2600(CO<sub>2</sub>H), 1735(CO), 1700(CO), 1660(CO).

Масс-спектрометрия (m/e): 369(M<sup>+</sup>), 324(M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>H).

Вычислено, %: C 45,43; H 3,27; N 3,78.

Найдено, %: C 45,04; H 3,16; N 3,62.

Температура плавления 194 - 195 °C.

Стадия ф).

1'-амино-2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]спиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон

В раствор

2-[(4-бромо-2-фторфенил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро

4-(метоксикарбонил)-1,3-диоксо-4-изохинолинукусной кислоты (2,5 г, 5,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (60 мл) добавляют

1(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид а гидроксид (ДКК<sup>+</sup>, 1,34 г, 7,0 ммоль) и гидрат-1-гидроксibenзотриазола (ГОБТ, 1,09 г, 8,08 ммоль).

После перемешивания в течение 2 ч по капле добавляют безводный гидразин (0,22 мл, 7,0 ммоль), а затем - Et<sub>3</sub>N (1,5 мл, 10,77 ммоль).

Смесь перемешивают в течение 30 мин, выливают в H<sub>2</sub>O, нейтрализуют HCl(2H) и экстрагируют EtOAc.

Органические экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания и очистки

методом мгновенной хроматографии (гексан/EtOAc 1:1) и последующей кристаллизации из эфир/гексана (после

охлаждения до -20 °С) получают белое твердое вещество (1,68 г, 70,0%, температура плавления 95 - 97°С).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,33 (д, J = 18,2 Гц, 1H, -NCHCO-), 3,51 (д, J = 18,2 Гц, 1H, -NCHCO-), 5,07 (с, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 5,23 (с, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7,17 (т, J = 8,3 Гц, 1H, AR-H), 7,33 (дд, J = 8,3 Гц, 1,7 Гц, 1H, Ar-H), 7,54 (м, 2H, Ar-H), 7,63 (т, J = 8,51 Гц, 1H, Ar-H), 7,79 (дт, J = 8,7 Гц, 1,25 Гц, 1H, Ar-H), 8,18 (дд, J = 7,7 Гц, 1,25 Гц, 1H, Ar-H)

ИКС(КВг, см<sup>-1</sup>): 3340(NH), 1720(C=O), 1670(C=O)

Масс-спектрометрия (m/e): 445(4, M<sup>+</sup>)

Вычислено, %: C 51,14; H 2,94; N 9,42.

Найдено, %: C 51,04; H 2,94; N 9,30.

Нижеследующее соединение приготавливают практически тем же способом, что в примере 1, этап f).

1'-амино-2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]-6-фторспиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]1,2', 3,5'(2H)-тетрон

<sup>1</sup>H ЯМР(DMSO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,42 (кв, J = 18,2 Гц, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 5,05 (с, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 5,18 (с, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7,15 (т, J = 8,3 Гц, 1H, Ar-H), 7,33 (дд, J = 8,1 Гц, 1,66 Гц, 1H, Ar-H), 7,49 (дт, J = 8,5 Гц, 2,29 Гц, 1H, Ar-H), 7,55 (дд, J = 9,96 Гц, 1H, Ar-H), 7,6 (дд, J = 9,75 Гц, 2,49 Гц, 1H, Ar-H), 8,24 (дд, J = 8,9 Гц, 5,8 Гц, 1H, Ar-H).

ИКС (КВг, см<sup>-1</sup>): 3350(NH), 3280(NH), 1730(C=O), 1710(C=O), 1670(C=O)

Масс-спектрометрия (m/e): 463 (94 M<sup>+</sup>)

Вычислено, %: C 49,16; H 2,61; N 9,05.

Найдено, %: C 49,19; H 2,66; N 8,96.

Температура плавления 232 - 234 °С

Пример 2.

Диметилловый эфир

N-[2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]-

-2,3-дигидро-1,2',

3,5'-тетраоксоспиро-изохинолин-4(1H),

3'-пирролидин]-1'-ил]-иминодиугольной

кислоты

В холодный раствор (0 °С)

1'-амино-2-[(4-бromo-2-фтор-фенил)

метил]спиро-изохинолин-4(1H),3'пирролидин]

-1,2'3,5'-(2H)-тетрона (2,0 г, 4,48 ммоль) в

тетрагидрофуране (50 мл) добавляют Et<sub>3</sub>N

(3,12 мл, 22,4 ммоль), а затем по капле

добавляют метилхлороформиат (1,04 мл,

13,44 ммоль). После перемешивания в

течение 30 мин смесь выливают в H<sub>2</sub>O,

подкисляют HCl (2H) и экстрагируют EtOAc.

Органические экстракты высушивают над

MgSO<sub>4</sub>. После выпаривания и очистки

методом мгновенной хроматографии на

силикагеле (гексан/ EtOAc 2:1), получают

белое твердое вещество (2,1 г, 83,3%,

температура плавления 214 - 216 °С).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,74 (с,

3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,76 (д, J = 18,9 Гц, 1H,

-NCHCO-), 3,81 (д, J = 18,9 Гц, 1H,

-NCHCO-), 3,83 (с, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,1 (с,

2H, -NCH<sub>2</sub>-), 7,18 (т, J = 8,1 Гц, 1H,

Ar-H), 7,34 (дд, J = 8,4 Гц, 1H, Ar-H), 7,56

(м, 2H, Ar-H), 7,68 (т, J = 7,47 Гц, 1H,

Ar-H), 7,86 (дт, J = 7,68 Гц, 1,45 Гц, 1H,

Ar-H), 8,21 (дд, J = 7,88 Гц, 1,25 Гц, 1H,

Ar-H)

ИКС(КВг, см<sup>-1</sup>): 1810(C=O), 1745(C=O),

1670(C=O)

Масс-спектрометрия (m/e): 561 (50, M<sup>+</sup>)

Вычислено, %: C 49,13; H 3,05; N 7,47.

Найдено, %: C 49,33; H 3,22; N 7,26.

Пример 3.

N-[2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]

-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксоспиро-[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1'-ил]ацетамид

Смесь

1'-амино-2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]спиро[изохинолин-4(1H), 3'-пирролидин]

-1,2'3,5'-(2H)-тетрона(2,0 г, 4,48 ммоль) и

уксусный ангидрид (20 мл) перемешивают при

70 °С в течение 30 мин. Летучие компоненты

удаляют под вакуумом, а остаток очищают

мгновенной хроматографией на силикагеле

(гексан/Е) ОАс 1:1) до образования белого

твердого вещества (1,91 г, 87,3%,

температура плавления 219 - 221 °С).

<sup>1</sup>H ЯМР(DMSO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 1,98 (с,

3H, -COCH<sub>3</sub>), 3,5 (д, J = 18,9 Гц, 1H,

-NCHCO-), 3,7 (д, J = 18,9 Гц, 1H, -NCHCO-),

5,09 (дд, J = 16,2 Гц, 2H, -CH<sub>2</sub>N), 7,17 (т, J

= 8,3 Гц, 1H, AR-H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц,

1H, Ar-H), 7,56 (м, 2H, Ar-H), 7,65 (т, J =

7,68 Гц, 1H, Ar-H), 7,84 (дт, J = 7,68 Гц,

1H, Ar-H), 7,84 (дт, J = 7,68 Гц, 1,25 Гц,

1H, Ar-H), 8,17 (дд, J = 7,88 Гц, 1,25 Гц,

1H, Ar-H), 10,95 (с, 1H, N NHCOCH<sub>3</sub>)

ИКС(КВг, см<sup>-1</sup>): 3240(NH), 1740(C=O),

1700(C=O), 1660(C=O)

Масс-спектрометрия (m/e): 487 (54 M<sup>+</sup>),

387 (1006 M<sup>+</sup> - OONNHMOCH<sub>3</sub>)

Вычислено, %: C 51,66; H 3,10; N 8,61.

Найдено, %: C 51,46; H 3,12; N 8,54.

Пример 4.

N-[2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]

2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксоспиро-[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1'-ил]-1,1,1-трифтор

метансульфонамид

В охлажденный (0 °С) раствор

1'-амино-2-[(4-бromo-2-фторфенил)метил]

спиро-изохинолин-4(1H),

3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрона (2,0

мг, 4,48 ммоль) в безводном

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют Et<sub>3</sub>N (3,12 мл, 22,4

ммоль), затем по капле добавляют

(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(2,26 мл, 13,44 ммоль). После

перемешивания в течение 30 мин смесь

вылили в H<sub>2</sub>O, подкислили HCl(2H) и

экстрагировали EtOAc. После выпаривания и

очистки мгновенной хроматографией на

силикагеле, промытом кислотой (гексан/ EtOAc

1:1) до получения желтоватого твердого

вещества (1,1 г, 42,5%, температура

плавления 98 - 100 °С).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 3,29 (д,

J = 18,5 Гц, 1H, -NCHCO-), 3,5 (д, J = 18,4

Гц, 1H, -NCHCO-), 5,07 (с, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 7,18

(т, J = 8,1 Гц, 1H, Ar-H), 7,32 (дд, J = 8,3

Гц, 1,87 Гц, 1H, Ar-H), 7,38 (д, J = 7,88

Гц, 1H, Ar-H), 7,53 (дд, J = 9,96 Гц, 2,07

Гц, 1H, Ar-H), 7,62 (т, J = 8,5 Гц, 1H,

Ar-H), 7,78 (дт, J = 7,9 Гц, 1,25 Гц, 1H,

Ar-H), 8,15 (дд, J = 7,9 Гц, 1,25 Гц, 1H,

Ar-H)

ИКС (КВг, см<sup>-1</sup>): 3400(NH), 1750(C=O),

1670(C=O)

Масс-спектрометрия (m/e): 577( 94, M<sup>+</sup>),

387 (60, M<sup>+</sup> - CONNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)

Вычислено, %: C 41,54; H 2,09; N 7,27.

Найдено, %: C 41,20; H 2,03; N 7,19.

Пример 5

Капсулы

Каждый грамм гранулята содержит 322,6 мг 1'-амино-2- [(4-бромо-2-фторфенил)метил] спиро[изохинолин-4-(1H), 3'-пирролидон]-1,2', 3,5' (2H)тетрона в качестве активного ингредиента.

Состав 1 кг гранулята:

Ингредиенты - Количество, г

Активный компонент - 322,6

Кроскармеллоза натрия, NF Тип А - 60,0

Микрокристаллическая целлюлоза, NF - 145,2

Лактоза, USP, непосредственное сжатие - 450,1

Порошок талька - 2,10

Стеарат магния, NF - 20,0

Последовательность приготовления

1. Смешивают активный компонент, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и порошок талька в течение 30 мин в ПК смесителе стержневого типа для усиления смешивания.

2. Добавляют стеарат магния и смешивают в течение 5 мин в смесителе стержневого типа для усиления смешивания.

3. Продавливают смесь со стадии 2, средней твердости, используя 1-3/16" (30 мм) пуансоны.

4. Пропускают зерна смеси через мельницу Фитца, используя сито N 2, средняя скорость, ножи вперед.

5. Хранят данный материал в плотно закрытых контейнерах при комнатной температуре в виде гранулята до тех пор, пока он не будет использоваться для изготовления капсул.

6. Инкапсулируют в оболочки N0 с весом заполнения 620 мг гранулята на капсулу для придания капсулам прочности в 200 мг.

Пример 6

Капсулы

Каждая капсула должна содержать 400 мг того же активного компонента, что и в примере 1.

Состав для приготовления 1000 капсул:

Ингредиенты - Количество, г

Активный компонент - 400

Микрокристаллическая целлюлоза, NF - 24,5

Лактоза, USP, высушенная распылением - 50,5

Кальциевая карбоксиметилцеллюлоза, ECG 505, NF - 12,9

Повидон, USP - 15,5

Тальк, USP - 9,30

Порошок талька - 1,00

Стеарат магния, NF - 2,60

Последовательность приготовления

1. Смешивают активный компонент, микрокристаллическую целлюлозу, кальциевую карбоксиметилцеллюлозу, ECG 505, NF, повидон, порошок талька и лактозу и ПК смесителе стержневого типа до достижения однородности.

2. Добавляют тальк и 1,30 г стеарата магния к смеси, полученной на стадии 1, в стержневом ПК смесителе в течение 5 мин.

3. Пропускают смесь, полученную на стадии 2, через роликовый уплотнитель для получения соответствующего уплотнения.

4. Пропускают уплотненную смесь стадии 3 медленно через мельницу Фитца, с тарелками N 2, средняя скорость, ножи вперед.

5. Перемешивают полученную на стадии 4

смесь в ПК смесителе с отключенной мешалкой в течение 3 мин.

6. Предварительно перемешивают остаток стеарата магния с частью загружаемого материала до достижения однородности.

7. Добавляют перемешанную на стадии 6 порцию в ПК смеситель и перемешивают в течение 2 мин с отключенной мешалкой.

8. Инкапсулируют в оболочки HCG N 0 с весом заполнения 516 мг/капсулу.

Пример 7

Следующий состав используется для приготовления гранулята:

Ингредиенты - Количество, мг

Активный компонент (1) - 705,0

Микрокристаллическая целлюлоза, NF - 200,0

Кальциевая карбоксиметилцеллюлоза, ECG 505, NF - 25,0

Повидон, USP - 30,00

Тальк, USP - 20,00

Стеарат магния, NF - 20,00

(1) - тот же, что и в примерах 1 и 2

Последовательность приготовления

1. Смешивают активный компонент, половину микрокристаллической целлюлозы, кальциевой карбоксиметилцеллюлозы и повидона в V-смесителе в течение 15 мин с работающей мешалкой стержневого типа для усиления смешивания.

2. Добавляют тальк и 2,500 мг стеарата магния к смеси стадии 1, и перемешивают в V-смесителе в течение 2 мин с работающей стержневой мешалкой для усиления смешивания.

3. Пропускают смесь, полученную на стадии 2, через роликовый уплотнитель с использованием соответствующих условий для образования подходящего уплотнения.

4. Пропускают уплотненную смесь через сито N10 меш. и уплотняют материал повторно, пропуская его через сито.

5. Пропускают уплотненную смесь, полученную на стадии 3, через мельницу Фитца, используя сито N 28, средняя скорость, ножи вперед.

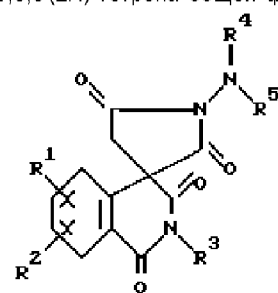
6. Перемешивают полученный на стадии 4 гранулят, оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы, оставшуюся часть талька и оставшуюся часть стеарата магния в V-смесителе без работающих стержней в течение 1 мин.

7. Пропускают полученный на стадии 6 гранулят в таблетки с теоретическим весом таблетки 426 мг, используя круглый стандартный инструмент с вогнутой рабочей поверхностью размером 13/32" (10,3 мм) с твердостью 11-13 SCU и толщиной 0,185" - 0,190" (4,7 - 4,83 мм).

### Формула изобретения:

1. Производные

спиро[изохинолин-4(1H),3'- пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрона общей формулы I

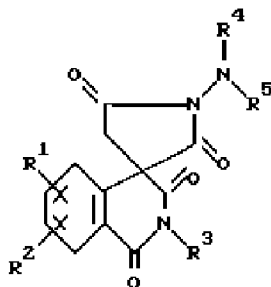


где  $R^1$  и  $R^2$  - водород,  $C_1$  -  $C_6$ -алкил, галоген, низший- $C_1$  -  $C_6$ -алкокси, трифторметил, нитрогруппа, фенил, нафтил или (фенил или нафтил) (низший алкил)оксигруппа, в которой низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода;

$R^3$  - низший  $C_1$  -  $C_6$ -алкил, фенил, нафтил, (фенил или нафтил)низший алкил, или дигалоидзамещенный (фенил или нафтил)низший алкил, в котором низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода;

$R^4$  и  $R^5$  - водород,  $C_1$  -  $C_6$ -алкил, фенил, нафтил, (фенил или нафтил)низшая алкильная группа, в которой низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода,  $C_2$  -  $C_5$ -алканойл, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, трифторметилсульфонил, фенилсульфонил, или их фармацевтически приемлемые соли, когда  $R^4$  и  $R^5$  - водород, алкил, фенил или нафтил.

2. Соединения по п.1 общей формулы I



где  $R^1$  и  $R^2$  - водород или галоген;

$R^3$  - дигалоидзамещенный бензил;

$R^4$  и  $R^5$  - водород, ацил, карбоалкокси или трифторметилсульфонил.

3. Соединение по п. 2, представляющее 1'-амино-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]спиро[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон.

4. Соединение по п. 2, представляющее 1'-амино-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-6-фторспиро[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон.

5. Соединение по п.2, представляющее диметиловый эфир N-[2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксоспиро[изохинолин-4(1H),

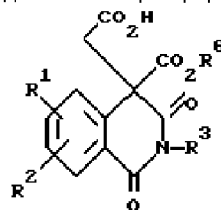
3'-пирролидин]-1'-ил]иминодикарбоновой кислоты.

6. Соединение по п.2, представляющее N-[2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксоспиро[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1'-ил] ацетамид.

7. Соединение по п.2, представляющее N-[2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-2,3-дигидро-1,2',3,5'-тетраоксоспиро[изохинолин-4(1H),3'-пирролидин]-1'-ил]

-1,1,1-трифторметансульфонамид.

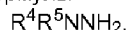
8. Способ получения соединений общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение общей формулы XIV



где  $CO_2R^6$  - сложная эфирная функция;

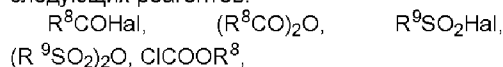
$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, определенные в п.1,

или его активированную форму подвергают реакции с гидразином общей формулы



где  $R^4$  и  $R^5$  - водород, алкил, фенил, нафтил или (фенил или нафтил)низший алкил, в которой низший алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода,

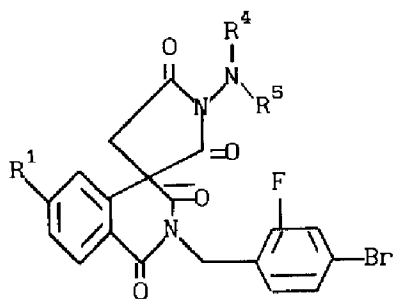
с последующим выделением желаемого продукта в свободной форме или в виде соли, и, если необходимо, ацилированием одним из следующих реагентов:



где  $R^8$  - алкил;

$R^9$  - алкил, фенил или трифторметил.

9. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения осложнений, связанных с сахарным диабетом, у млекопитающих, включающая активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного агента она содержит соединение формулы I, определенное в любом из пп.1 - 7, в эффективном количестве.



R¹	R⁴	R⁵	% ингибирования альдозоредуктозы ин витро 10 <sup>-5</sup> м	Доза мг/кг/ сутки	Процедурное снижение аккумуляции галактита in vivo		
					% (L)	% (N)	% (D)
H	H	H	5	56	82	72	97
F	H	H	0	50,5	54	75	96
H	H	COCH <sub>3</sub>	20	57	25	73	90
H	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0	55	HS	HS	66
H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	55	HS	50	82

(HS = незначительное)

